

il Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021



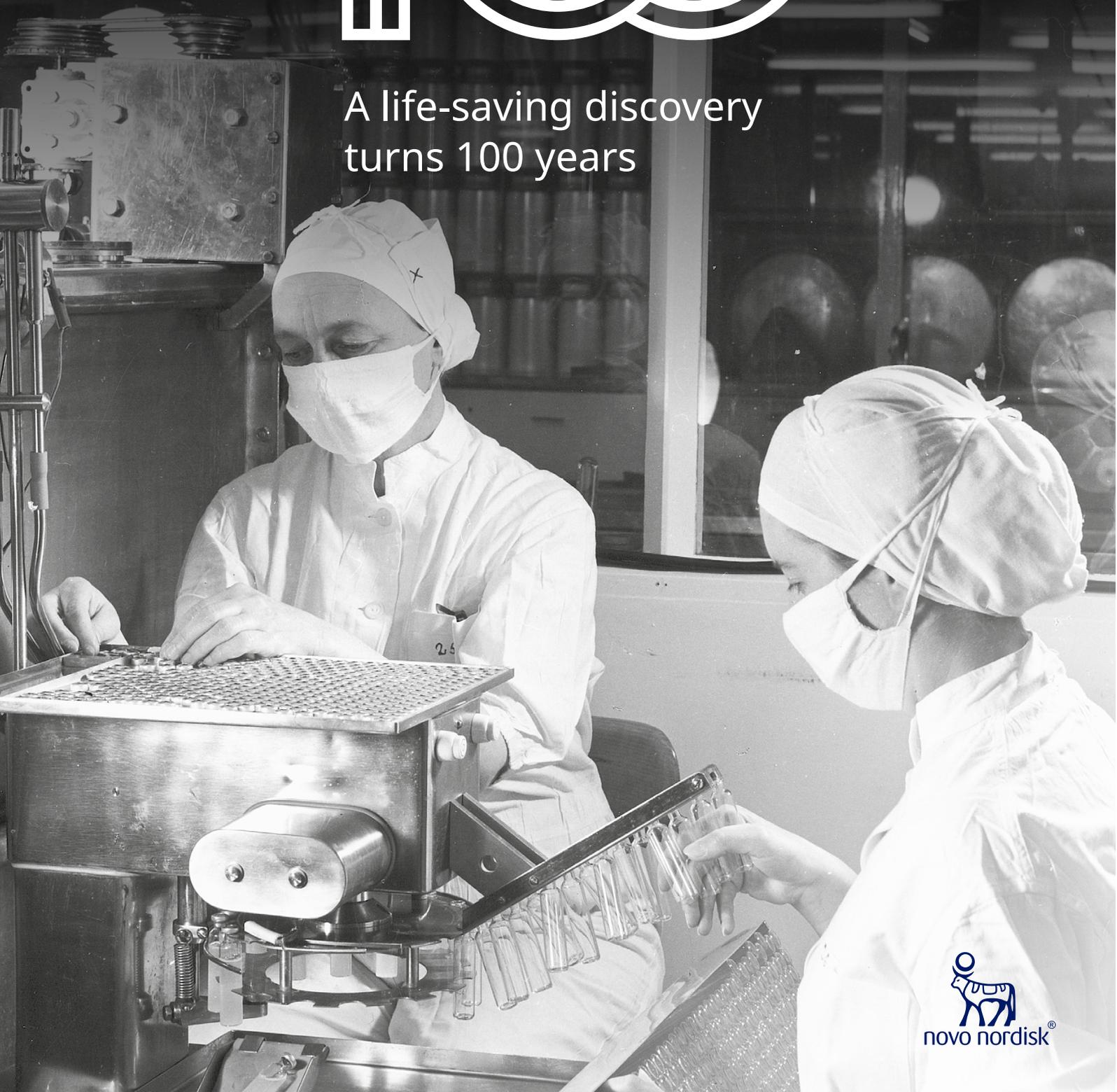
SUPPLEMENTO

100 anni dalla scoperta
dell'insulina: innovazione
e real world evidence

INSULIN

100

A life-saving discovery
turns 100 years



Sommario

- 1 **Introduzione**
Luigi Laviola

- 3 **Il place in therapy della terapia insulinica nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2**
Gloria Formoso e Luigi Laviola

- 10 **La terapia insulinica nell'era delle Real World Evidence**
Raffaele Napoli, Natalino Simioni, Gian Paolo Fadini e Concetta Irace

- 17 **L'emergenza COVID-19 e i cambiamenti nella gestione del paziente in terapia insulinica**
Ilaria Dicembrini e Antonio Carlo Bossi

- 22 **Prospettive future ed innovazione nell'ambito della terapia insulinica: respiro al presente e solidità al passato**
Concetta Irace

Prospettive future ed innovazione nell'ambito della terapia insulinica: respiro al presente e solidità al passato

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi Magna Graecia di Catanzaro

Conflitti di interesse

Concetta Irace: Novo Nordisk, Ely Lilly, Abbott, Boehringer Ingelheim, Roche Diabetes Care.

Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

Abstract

A 100 anni dall'isolamento dell'insulina e dalla dimostrazione della sua capacità di ridurre la glicemia, la terapia insulinica rappresenta ancora oggi una risorsa importante per la gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), in tutte le sue fasi. La sintesi dei nuovi analoghi dell'insulina ha consentito di ottenere vantaggi aggiuntivi quali la riduzione del rischio di ipoglicemie, la flessibilità terapeutica, la possibilità di intensificare il trattamento in sicurezza, la personalizzazione della terapia. Per il prossimo futuro la ricerca mira a migliorare ulteriormente la tollerabilità e a facilitare la gestione della terapia e la qualità di vita. Gli analoghi a lunga emivita, con somministrazione settimanale e l'insulina orale aprono scenari interessanti nella gestione del diabete.

Parole chiave

Insulina, diabete di tipo 2, ipoglicemie, automonitoraggio, emivita.

INTRODUZIONE

A 100 anni dall'isolamento dell'isletina, come allora fu chiamata l'insulina, da parte di Banting e Best e dalla prima iniezione praticata su un paziente diabetico, la terapia insulinica rappresenta oggi un'importante opzione terapeutica non solo per il diabete mellito di tipo 1 ma anche per le persone con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (Rydén 2021; ADA 2021).

Grazie alla sempre migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici implicati nel diabete, alla produzione di insulina in forme purificate e successivamente di analoghi con diversa durata d'azione, all'introduzione di nuove tecnologie per il monitoraggio della glicemia e infine alla rivalutazione delle evidenze ottenute dagli studi randomizzati in confronto con le evidenze derivate da studi *real life*, l'utilizzo dell'insulina nella pratica clinica è andata incontro a una importante evoluzione e si prepara a ulteriori obiettivi nel prossimo futuro.

Gli obiettivi da perseguire sono legati all'aumento della flessibilità del trattamento, alla prevenzione delle complicanze, e alla gestione del rischio delle ipoglicemie iatrogene.

LA TERAPIA INSULINICA DEL DMT2 OGGI

La flessibilità nella somministrazione delle moderne insuline ha determinato un aumento dell'aderenza al trat-

tamento tra i pazienti con diabete. Le linee guida attuali prevedono l'inizio della terapia insulinica in caso di glicemia elevata, proponendola come opzione dopo il fallimento della terapia non-insulinica (ADA 2021). Le linee guida ovviamente non prevedono tutte le possibili opzioni per iniziare la terapia insulinica e basano il flusso terapeutico esclusivamente sul valore della emoglobina glicata. Al contrario, una varietà di condizioni nella pratica clinica può richiedere l'utilizzo, anche transitorio, della terapia insulinica indipendentemente dal valore della glicata.

I risultati degli studi condotti nel setting della pratica clinica hanno confermato le evidenze tratte dagli studi randomizzati, sottolineando la necessità di personalizzare il trattamento, e hanno definito le modalità per ottimizzarlo. Ad esempio, gli studi EU-TREAT, ReFLECT e CONFIRM hanno dimostrato che la terapia insulinica basale con l'analogo degludec può garantire il raggiungimento dei target di emoglobina glicata mantenendo un basso rischio di ipoglicemie (Siegmond 2018; Fadini 2020; Tibaldi 2018).

Un contributo recente alla possibilità di una titolazione efficace e sicura deriva dalla disponibilità delle nuove tecnologie per l'automonitoraggio, come ricordato da Danne et al. (2021). L'autore sottolinea il vantaggio offerto dall'analogo dell'insulina ad azione rapida: rapido inizio d'azione e rapida fine dell'azione e riduzione sia dell'emoglobina glicata sia del tempo trascorso in iperglicemia (Danne 2021).

L'insulina è anche la terapia di scelta nel paziente anziano con DMT2 che spesso non può assumere farmaci ipoglicemizzanti non-insulinici per le controindicazioni (insufficienza renale, insufficienza respiratoria, disturbi gastroenterici, inappetenza ecc.) o perché ospedalizzato o perché l'iperglicemia si associa a sintomi e segni che possono aggravare la sua situazione (disidratazione, disturbi elettrolitici).

PROSPETTIVE FUTURE

La ricerca nel campo della terapia insulinica ha mirato negli ultimi anni a mimare di più la produzione endogena di insulina, e a ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia.

Nell'immediato futuro, sarà possibile migliorare ulteriormente la cinetica e la flessibilità dell'insulina sia

in un regime terapeutico con sola insulina basale sia in regime di basal bolus. È da rimarcare il ruolo del diabetologo quale educatore. È difatti evidente quanto sia importante la comprensione delle modalità del trattamento per migliorare l'aderenza. I pazienti devono collaborare attivamente automonitorando e auto titolando, per raggiungere gli obiettivi terapeutici sfruttando le caratteristiche dei nuovi analoghi.

È stato osservato che il dialogo col paziente migliora la gestione delle ipoglicemie (Ratzki-Leewing 2019). Inoltre, ricordiamo che la corretta somministrazione della terapia prandiale, per sfruttare le caratteristiche degli analoghi rapidi, deve accompagnarsi con la capacità di coordinare gli orari tra terapia e pasti, assumere una dieta con basso indice glicemico, utilizzare i corretti siti di iniezione.

Un contatto sempre più stretto col paziente potrà essere mantenuto utilizzando le nuove tecnologie per la comunicazione che sono state forzatamente testate durante il periodo di emergenza per l'epidemia da coronavirus-19.

La telemedicina, le app per il monitoraggio a distanza, lo sviluppo di semplici algoritmi per l'auto-titolazione possono aumentare il ruolo del paziente nella corretta gestione della malattia, mantenendo il controllo e il supporto da parte del diabetologo e del personale sanitario. L'automatizzazione del monitoraggio della glicemia, della titolazione e della somministrazione dell'insulina potranno migliorare la qualità di vita del paziente con DMT2.

La ricerca attuale è orientata alla produzione di nuove formulazioni di insulina che possano continuare a garantire sicurezza ed efficacia e contestualmente migliorare la flessibilità e la qualità di vita del paziente. Tali sono i risultati ottenuti ad esempio nella terapia basale con degludec (Siegmond 2018; Fadini 2020; Tibaldi 2018) e nella terapia in basal bolus con l'analogo rapido faster aspart (Heise 2017; Lane 2020; Danne 2021). Inoltre, sono in corso studi per la produzione di insulina orale e di insulina a lunga emivita, tale da consentire la somministrazione sottocutanea settimanale (Pinelo 2021; Kjeldsen 2021; Halberg 2019). L'insulina icodec è stata ingegnerizzata per ottenere un'emivita di 196 ore nell'uomo mantenendo un'elevata azione ipoglicemizzante. Questo risultato è stato ottenuto aumentando il legame con l'albumina e riducendo l'affinità per il recettore dell'insulina. Studi di fase 2 hanno già dimostrato che la somministrazione di

insulina icodec una volta la settimana fornisce un controllo glicemico simile a quello ottenuto con la somministrazione giornaliera di insulina glargine, in soggetti con DMT2 (Kjeldsen 2021; Bajaj 2021; Lingvay 2021). In uno studio randomizzato in aperto, treat-to target, su 205 pazienti con DMT2 e naive all'insulina, 3 diversi algoritmi di titolazione sono risultati efficaci, aumentando significativamente la percentuale di tempo in range, in assenza di episodi di ipoglicemia severa (Lingvay 2021).

In uno studio randomizzato di fase 2, la formulazione orale dell'analogo dell'insulina basale a lunga azione si è dimostrato ben tollerato e non inferiore a insulina glargine nel ridurre la glicemia a digiuno dopo 8 settimane di trattamento (Halberg 2019). Lo sviluppo delle insuline orali è al momento ostacolato dalla necessità di somministrare dosi molto elevate e un obiettivo della ricerca è ovviare a questa difficoltà.

CONCLUSIONI

A 100 anni dall'isolamento dell'insulina e dalla dimostrazione della sua capacità di ridurre la glicemia, la terapia insulinica rappresenta una risorsa importante per la gestione del DMT2, in tutte le sue fasi. La produzione di nuovi analoghi consente il raggiungimento dei target con scarso rischio di indurre ipoglicemie; l'associazione con altri antidiabetici consente di intensificare il trattamento secondo le esigenze del paziente e la titolazione to target, facilitata dall'automonitoraggio e dalla disponibilità dei nuovi analoghi dell'insulina, contribuisce alla personalizzazione del trattamento. Una prevenzione efficace delle complicanze e la riduzione del rischio di ipoglicemia iatrogena, insieme al miglioramento della qualità di vita del paziente sono gli obiettivi della ricerca in questo ambito. Gli analoghi a lunga emivita, con somministrazione settimanale e l'insulina orale aprono scenari interessanti nella gestione del diabete.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.
- Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, Davies MJ, Gowda A, Isendahl J, Lingvay I, Senior PA, Silver RJ, Trevisan R, Rosenstock J. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19;dc202877. doi: 10.2337/dc20-2877. Epub ahead of print. PMID: 33875485.
- Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, Kipper S, Kretzschmar Y, Simon J, Wiedenmann T, Ziegler R. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Mar;23(3):203-212. doi: 10.1089/dia.2020.0360. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32924568; PMCID: PMC7906866.
- Fadini GP, Giordano C, Salvi L, Nicolucci A; REFLECT Italian Study Group. Reduced Rates of Hypoglycemia in Type 1 or Type 2 Diabetes After Switching to Insulin Degludec: Results from the Italian Cohort of the ReFLect Study. *Diabetes Ther*. 2020 Dec;11(12):2909-2920. doi: 10.1007/s13300-020-00936-5. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011923; PMCID: PMC7644665.
- Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, Heise T, Zijlstra E, Plum-Mörschel L. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):179-188. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30372-3. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30679095.
- Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):551-559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8. PMID: 28205039; PMCID: PMC5385193.
- Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, Porsgaard T, Fledelius C, Refsgaard HFF, Gram-Nielsen S, Naver H, Pridal L, Hoeg-Jensen T, Jeppesen CB, Manfè V, Ludvigsen S, Lautrup-Larsen I, Madsen P. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. 2021 May 4. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00257. Epub ahead of print. PMID: 33944562.
- Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjærsgaard MIS, Oviedo A, Rose L, Senior P, Sesti G, Soto Gonzalez A, Franek E. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (ON-

- SET 9). *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1710-1716. doi: 10.2337/dc19-2232. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209647; PMCID: PMC7372057.
- Lingvay I, Buse JB, Franek E, Hansen MV, Koefoed MM, Mathieu C, Pettus J, Stachlewska K, Rosenstock J. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19;dc202878. doi: 10.2337/dc20-2878. Epub ahead of print. PMID: 33875484.
- Pinelo R, Roque L, Reis CP. Oral insulin delivery: utopia, currently possible or a near reality? *Ther Deliv*. 2021 May 19. doi: 10.4155/tde-2021-0021. Epub ahead of print. PMID: 34008413.
- Ratzki-Leewing A, Parvaresh Rizi E, Harris SB. Family Members: The Forgotten Players in the Diabetes Care Team (The TALK-HYPO Study). *Diabetes Ther*. 2019 Dec;10(6):2305-2311. doi: 10.1007/s13300-019-00687-y. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502110; PMCID: PMC6848298.
- Al-Jundi A, Sakka S. Critical Appraisal of Clinical Research. *J Clin Diagn Res*. 2017 May;11(5):JE01-JE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/26047.9942. Epub 2017 May 1. PMID: 28658805; PMCID: PMC5483707.
- Rydén L, Lindsten J. The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr 15;175:108819. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108819. Epub ahead of print. PMID: 33865917.
- Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan TM, Wolden ML, Schultes B; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):689-697. doi: 10.1111/dom.13149. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29106039; PMCID: PMC5836866.
- Tibaldi J, Steffen Haldrup, Viktor Sandberg, Michael L. Wolden And Helena W. Rodbard. Clinical Outcome Assessment of the Effectiveness of Insulin Degludec (Degludec) in Real-life Medical Practice (CONFIRM)-A Comparative Effectiveness Study of Degludec and Insulin Glargine 300U/mL (Glargine U300) in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Diabetes* 2018 Jul; 67(Suppl 1). <https://doi.org/10.2337/db18-98-LB>.